

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 05 JUL 2004

WIPO

PCT

01 OCT 2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1918/PCT II	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH 03/00216	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02.04.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.04.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/44		
Anmelder MATHYS MEDIZINALTECHNIK AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  28.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  01.07.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Stoltner, A Tel. +49 89 2399-8408 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-15 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-56 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,       Seiten:
- ☐ Ansprüche,        Nr.:
- ☐ Zeichnungen,     Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- |                                |  |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung                |  |
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche 1-56<br>Nein: Ansprüche  |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche 1-56<br>Nein: Ansprüche  |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-56<br>Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**ad section V:**

- 1). Die vorliegende Anmeldung betrifft eine knet- und formbare Knochenersatzmasse, bestehend aus einem Gemisch aus
  - a) kalziumhaltigen Keramikpartikeln,
  - b) einem Hydrogel oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz, dadurch gekennzeichnet daß,
  - c) die Keramikpartikel vollsynthetischen Ursprungs sind,
  - d) die einzelnen Keramikpartikel eine mindestens teilweise zusammenhängende poröse Struktur aufweisen und
  - e) die Mehrzahl der Keramikpartikel eine unrunde Form aufweisen (siehe Anspruch 1)

Die Folgeansprüche 2-56 stellen zusätzlichen Ausführungsformen des Gegenstands von Anspruch 1 dar.

- 2). Folgender Stand der Technik wird hierzu im Einzelnen betrachtet:

- D1, US-A-5 258 028, offenbart ein mikropartikel-haltiges, künstliches Gewebe zur Wiederherstellung von menschlichem Gewebe, wobei aus Spalte 2, Zeilen 47-49 das Vorliegen von Hydrogelen und aus Spalte 3, Zeilen 55-60 Ca-haltige Keramikpartikel hervorgeht. Jedoch werden die Ca-haltigen Partikel **nicht im Zusammenhang mit Hydrogelen** genannt, was auch aus dem Beispiel und dem Patentanspruch 1 hervorgeht (Mikropartikel bestehen aus Polydimethylsiloxan). Zudem ist in D1 das Vorliegen von porösen Strukturen nicht explicit angegeben. Somit erscheint D1 nicht relevant für den Gegenstand des vorliegenden Hauptanspruchs 1.
- D2, US-A-4 713 076, offenbart nicht eine resorbierbare Füllmasse sondern eine Beschichtung einer Femorkomponente einer Hüftprothese bestehend aus Ca-haltigen porösen Keramikpartikeln wie Hydroxylapatit. Da in D2 jeglicher Hinweis auf ein Hydrogel fehlt und zudem von sphärischen Partikeln die Rede ist, erscheint auch die Lehre aus D2 für den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung nicht relevant zu sein.
- D3, WO-A-9 930 858, offenbart Biomaterialien als Knochenersatz, umfassend Hyaluronsäure und/oder dessen Derivate (als zu einem Hydrogel quellbaren Substanz) und Ca-haltigen Keramikpartikeln (siehe Zusammenfassung und Ansprüche 1 und 6-11, sowie Beispiele 38-41). Nachdem die in D3 erwähnten

Partikel nicht explicit als unrund charakterisiert sind, kann die Lehre aus D3 nicht als neuheitsschädlich für den Gegenstand des vorliegenden Anmeldung betrachtet werden.

- D4, EP-A-416 398, offenbart eine Knochenersatzmasse, bestehend aus Ca-haltigen Keramikpartikeln und einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz wie Pullulan (siehe Zusammenfassung, Beispiele 1-4 und Ansprüche 1-5). Da die Lehre aus D4 eine wässrige Lösung und nicht eine knet- und formbare Knochenersatzmasse betrifft, kann diese Lehre nicht als neuheitsschädlich für die vorliegende Anmeldung ausgelegt werden.
- D5, US-A-5 338 772, betrifft wiederum ein implantierfähiges Material basierend auf porenhaltige Ca-haltige Keramikpartikel und einem zu einem Hydrogel quellbaren, absorbierbaren Biomaterial (siehe Zusammenfassung, Spalte 4, Zeilen 21-58, Ansprüche 1-16). Nachdem die Lehre aus D5 aber von einem ausgehärtetem Komposit und nicht von einer knet- und formbaren Knochenersatzmasse handelt, kann der Gegenstand dieses Zitats nicht in den Gegenstand der der vorliegenden Anmeldung fallen.
- D6, US-A-4 780 450, betrifft nicht eine knet- und formbare Knochenersatzmasse sondern um einen in den Knochendefekt einzuführenden festen Formkörper. D6 offenbart zwar eine Zusammensetzung, bestehend aus einem Ca-haltigem Keramikmaterial und einem Typ-I-Kollagen zur Knochenbildung (siehe Spalte 2, Zeilen 56-64, Spalte 4, Zeile 7-47, Ansprüche 4,7,8), welche **insgesamt** porös ist, was jedoch nicht für die "polykristallinen CaP-Partikel gilt (siehe Seite 4, Zeilen 31ff.). In D6 wird zudem nichts über die geometrische Form der Partikel ausgesagt.
- D7, EP-A-1 127 581, offenbart eine verformbare Knochenersatzmasse, enthaltend demineralisiertes, lyophilisiertes Knochenpulver und einem hydrogeliesierbaren Trägermaterial (siehe Zusammenfassung und Ansprüche). Aus D7 geht jedoch **nicht** die vorstehend beschriebene Knochenersatzmasse mit **Ca-haltigen Keramikpartikeln** hervor.
- D8, EP-A-522 569, offenbart eine knetfähige Zusammensetzung zur verbesserten Knochenreparatur, wobei die besagte Zusammensetzung eine Vielzahl von biokompatiblen Partikeln innerhalb einer Matrixsubstanz aus quellbaren Materialien enthält (siehe Seite 2, Zeilen 38-44 und Ansprüche 1-9). In Anspruch 9

werden auch Hydroxylapatit-Partikel genannt, welche nicht weiter definiert sind. Nachdem in D8 auch die geometrische Form dieser Partikel nicht weiter beschrieben wird, kann dieses Dokument nicht als neuheitsschädlich für die vorliegende Anmeldung angesehen werden.

- 3). In Anbetracht der Lehre des oben genannten Stands der Technik muß der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung als neu und erfinderisch gemäß Art. 33(2) und 33(3) des PCT anerkannt werden.
- 4). Der Gegenstand der Ansprüche 7, 9 und 17 erscheint **ohne explizite Stützung** in der Beschreibung (Art. 6 PCT).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/CH2003/000216



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

01 OCT 2004

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1918/PCT II	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CH2003/000216	International filing date (day/month/year) 02 April 2003 (02.04.2003)	Priority date (day/month/year) 03 April 2002 (03.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/44		
Applicant MATHYS MEDIZINALTECHNIK AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of <u>                    </u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28 October 2003 (28.10.2003)	Date of completion of this report 01 July 2004 (01.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/CH2003/000216

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-15 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-56 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/CH 03/00216

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-56	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-56	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-56	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

1. The present application relates to a kneadable and moldable bone replacement compound consisting of a mixture of
  - a) calcium-containing ceramic particles and
  - b) a hydrogel or a substance that can swell into a hydrogel, characterized in that
  - c) the ceramic particles are fully synthetic in origin,
  - d) the individual ceramic particles have an at least partially cohesive, porous structure and
  - e) most of the ceramic particles have an out-of-round shape (see claim 1).

The subsequent claims 2-56 represent additional embodiments of the subject matter of claim 1.

2. The following prior art documents are considered individually.

Document D1 (US-A-5 258 028) discloses a synthetic tissue containing microparticles for restoring human tissue, the presence of hydrogels being disclosed in column 2, lines 47-49, and the Ca-containing ceramic particles being disclosed in column 3, lines 55-60. However, the Ca-containing particles are not mentioned

in conjunction with hydrogels, which can also be seen from the example and from claim 1 (microparticles consist of polydimethylsiloxane). Moreover, document D1 does not explicitly disclose the presence of porous structures. Therefore, D1 does not appear to be relevant to the subject matter of the present main claim 1.

Document D2 (US-A-4 713 076) does not disclose a resorbable filling material, but rather a coating for a femoral component of a hip prosthesis consisting of Ca-containing porous ceramic particles such as hydroxylapatite. Since there is no indication of a hydrogel in document D2 and since this document mentions spherical particles, the teaching of document D2 also does not appear to be relevant to the subject matter of the present application.

Document D3 (WO-A-99 30858) discloses biomaterials used for bone replacement, comprising hyaluronic acid and/or its derivatives (as a substance that can swell into a hydrogel) and Ca-containing ceramic particles (see abstract and claims 1 and 6-11 as well as examples 38-41). Since the particles mentioned in D3 are not explicitly characterized as out-of-round, the teaching of D3 cannot be considered prejudicial to the novelty of the subject matter of the present application.

Document D4 (EP-A-416 398) discloses a bone replacement compound consisting of Ca-containing ceramic particles and a substance that can swell into a hydrogel, such as pullulan (see abstract; examples 1-4 and claims 1-5). Since the teaching of D4 relates to an aqueous solution and not a kneadable and moldable bone replacement compound, this teaching cannot be

considered prejudicial to the novelty of the subject matter of the present application.

Document D5 (US-A-5 338 772) relates in turn to an implantable material based on porous Ca-containing ceramic particles and an absorbable biomaterial that can swell into a hydrogel (see abstract; column 4, lines 21-58; claims 1-16). However, since the teaching of D5 relates to a hardened composite and not to a kneadable and moldable bone replacement compound, the subject matter of this citation does not fall within the scope of the subject matter of the present application.

Document D6 (US-A-4 780 450) does not relate to a kneadable and moldable bone replacement compound but rather to a solid molded body that can be inserted into the bone defect. Although document D6 discloses a composition consisting of a Ca-containing ceramic material and a type I collagen for bone formation (see column 2, lines 56-64; column 4, lines 7-47; claims 4, 7 and 8) that is porous overall, this is not the case for the "polycrystalline" CaP particles (see column 4, lines 31ff.). Additionally, D6 makes no statement about the geometric shape of the particles.

Document D7 (EP-A-1 127 581) discloses a deformable bone replacement compound containing demineralized, lyophilized bone powder and a carrier material that can be swelled into a hydrogel (see abstract and claims). However, the bone replacement compound with Ca-containing ceramic particles described above cannot be found in D7.

Document D8 (EP-A-522 569) discloses a kneadable composition for improved bone repair, said composition containing a multitude of biocompatible particles within a matrix substance of swellable materials (see page 2, lines 38-44 and claims 1-9). Claim 9 also mentions hydroxylapatite particles, which are not further defined. Since document D8 also fails to describe the geometric shape of these particles any further, this document cannot be considered prejudicial to the novelty of the present application.

3. In light of the teaching of the aforementioned prior art, the subject matter of the present application must be considered novel and inventive within the meaning of PCT Article 33(2) and (3).
4. The subject matter of claims 7, 9 and 17 **does not appear to be explicitly supported** by the description (PCT Article 6).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 03/00216

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/44 A61L27/46 A61L27/52 A61L27/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 258 028 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 2 November 1993 (1993-11-02) the whole document	1-56
X	US 4 713 076 A (DRAENERT KLAUS) 15 December 1987 (1987-12-15) column 3, line 45 - line 61 column 4, line 60 -column 5, line 2	1-56
X	WO 93 20858 A (FIDIA SPA (IT)) 28 October 1993 (1993-10-28) page 6, line 23 -page 7, line 3; claims 1,7-11,13-15; examples 38-41	1-56
X	EP 0 416 398 A (ASAHI OPTICAL CO LTD) 13 March 1991 (1991-03-13) the whole document	1-56
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2003

Date of mailing of the international search report

11/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 03/00216

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 338 772 A (DINGELDEIN ELVIRA ET AL) 16 August 1994 (1994-08-16) the whole document -----	1-56
X	US 4 780 450 A (SAUK JOHN J ET AL) 25 October 1988 (1988-10-25) column 2, line 56 - line 64 column 4, line 7 - line 47; claims 4,7,8 -----	1-56
A	EP 1 127 581 A (MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOU) 29 August 2001 (2001-08-29) the whole document -----	1-56
A	EP 0 522 569 A (UNITED STATES SURGICAL CORP) 13 January 1993 (1993-01-13) the whole document -----	1-56

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 03/00216

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5258028	A	02-11-1993	US 5571182 A DE 3941023 A1 GB 2227176 A ,B JP 2243160 A JP 2694372 B2 NL 8903049 A ,B,	05-11-1996 13-06-1990 25-07-1990 27-09-1990 24-12-1997 02-07-1990
US 4713076	A	15-12-1987	DE 3414924 A1 AT 79009 T DE 3586438 D1 EP 0159036 A2 JP 1840105 C JP 5052225 B JP 61033660 A	31-10-1985 15-08-1992 10-09-1992 23-10-1985 25-04-1994 04-08-1993 17-02-1986
WO 9320858	A	28-10-1993	IT 1259090 B AT 226097 T CA 2118218 A1 DE 69332405 D1 DK 637254 T3 WO 9320858 A1 EP 1142595 A2 EP 0637254 A1 ES 2185629 T3 JP 7505643 T PT 637254 T US 2001053938 A1	11-03-1996 15-11-2002 28-10-1993 21-11-2002 17-02-2003 28-10-1993 10-10-2001 08-02-1995 01-05-2003 22-06-1995 31-03-2003 20-12-2001
EP 0416398	A	13-03-1991	EP 0416398 A1 JP 2902452 B2 JP 3162863 A	13-03-1991 07-06-1999 12-07-1991
US 5338772	A	16-08-1994	DE 4120325 A1 AT 174225 T DE 59209585 D1 EP 0519293 A2 ES 2127735 T3	24-12-1992 15-12-1998 21-01-1999 23-12-1992 01-05-1999
US 4780450	A	25-10-1988	US 4698326 A AU 2008888 A EP 0302847 A2 JP 1236058 A AT 58638 T AU 585786 B2 AU 6646086 A CA 1279572 A1 DE 3675907 D1 EP 0227627 A2 JP 62224357 A	06-10-1987 20-04-1989 08-02-1989 20-09-1989 15-12-1990 22-06-1989 25-06-1987 29-01-1991 10-01-1991 01-07-1987 02-10-1987
EP 1127581	A	29-08-2001	CA 2294686 A1 US 6030635 A EP 1127581 A1 US 2002192263 A1 US 2002197242 A1 US 6326018 B1 US 6437018 B1 US 6458375 B1	06-07-2001 29-02-2000 29-08-2001 19-12-2002 26-12-2002 04-12-2001 20-08-2002 01-10-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 03/00216

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0522569	A	13-01-1993	US	5356629 A		18-10-1994
			CA	2073574 A1		13-01-1993
			EP	0522569 A1		13-01-1993



# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00216

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61L27/44 A61L27/46 A61L27/52 A61L27/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61K A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 258 028 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 2. November 1993 (1993-11-02) das ganze Dokument	1-56
X	US 4 713 076 A (DRAENERT KLAUS) 15. Dezember 1987 (1987-12-15) Spalte 3, Zeile 45 - Zeile 61 Spalte 4, Zeile 60 - Spalte 5, Zeile 2	1-56
X	WO 93 20858 A (FIDIA SPA (IT)) 28. Oktober 1993 (1993-10-28) Seite 6, Zeile 23 - Seite 7, Zeile 3; Ansprüche 1,7-11,13-15; Beispiele 38-41	1-56
X	EP 0 416 398 A (ASAHI OPTICAL CO LTD) 13. März 1991 (1991-03-13) das ganze Dokument	1-56
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juni 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentplan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 338 772 A (DINGELDEIN ELVIRA ET AL) 16. August 1994 (1994-08-16) das ganze Dokument	1-56
X	US 4 780 450 A (SAUK JOHN J ET AL) 25. Oktober 1988 (1988-10-25) Spalte 2, Zeile 56 - Zeile 64 Spalte 4, Zeile 7 - Zeile 47; Ansprüche 4,7,8	1-56
A	EP 1 127 581 A (MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOU) 29. August 2001 (2001-08-29) das ganze Dokument	1-56
A	EP 0 522 569 A (UNITED STATES SURGICAL CORP) 13. Januar 1993 (1993-01-13) das ganze Dokument	1-56

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung: nur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00216

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5258028 A	02-11-1993	US 5571182 A DE 3941023 A1 GB 2227176 A ,B JP 2243160 A JP 2694372 B2 NL 8903049 A ,B,	05-11-1996 13-06-1990 25-07-1990 27-09-1990 24-12-1997 02-07-1990
US 4713076 A	15-12-1987	DE 3414924 A1 AT 79009 T DE 3586438 D1 EP 0159036 A2 JP 1840105 C JP 5052225 B JP 61033660 A	31-10-1985 15-08-1992 10-09-1992 23-10-1985 25-04-1994 04-08-1993 17-02-1986
WO 9320858 A	28-10-1993	IT 1259090 B AT 226097 T CA 2118218 A1 DE 69332405 D1 DK 637254 T3 WO 9320858 A1 EP 1142595 A2 EP 0637254 A1 ES 2185629 T3 JP 7505643 T PT 637254 T US 2001053938 A1	11-03-1996 15-11-2002 28-10-1993 21-11-2002 17-02-2003 28-10-1993 10-10-2001 08-02-1995 01-05-2003 22-06-1995 31-03-2003 20-12-2001
EP 0416398 A	13-03-1991	EP 0416398 A1 JP 2902452 B2 JP 3162863 A	13-03-1991 07-06-1999 12-07-1991
US 5338772 A	16-08-1994	DE 4120325 A1 AT 174225 T DE 59209585 D1 EP 0519293 A2 ES 2127735 T3	24-12-1992 15-12-1998 21-01-1999 23-12-1992 01-05-1999
US 4780450 A	25-10-1988	US 4698326 A AU 2008888 A EP 0302847 A2 JP 1236058 A AT 58638 T AU 585786 B2 AU 6646086 A CA 1279572 A1 DE 3675907 D1 EP 0227627 A2 JP 62224357 A	06-10-1987 20-04-1989 08-02-1989 20-09-1989 15-12-1990 22-06-1989 25-06-1987 29-01-1991 10-01-1991 01-07-1987 02-10-1987
EP 1127581 A	29-08-2001	CA 2294686 A1 US 6030635 A EP 1127581 A1 US 2002192263 A1 US 2002197242 A1 US 6326018 B1 US 6437018 B1 US 6458375 B1	06-07-2001 29-02-2000 29-08-2001 19-12-2002 26-12-2002 04-12-2001 20-08-2002 01-10-2002

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zur selben Patentfamilie gehören

Inventor's Aktenzeichen

PCT/CH 03/00216

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0522569 A	13-01-1993	US 5356629 A CA 2073574 A1 EP 0522569 A1	18-10-1994 13-01-1993 13-01-1993

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



01 OCT 2004



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/082365 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61L 27/44**, (74) **Anwalt: LUSUARDI, Werther; Dr. Lusuardi AG**,  
27/46, 27/52, 27/56 Kreuzbühlstrasse 8, CH-8008 Zürich (CH).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH03/00216 (81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
(22) Internationales Anmeldedatum: 2. April 2003 (02.04.2003) GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
(25) Einreichungssprache: Deutsch SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: PCT/CH02/00184 3. April 2002 (03.04.2002) CH (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von**  
**US): MATHYS MEDIZINALTECHNIK AG [CH/CH];**  
Güterstrasse 5, CH-2544 Bettlach (CH).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): RIZZOLI, Giancarlo**  
[CH/CH]; Waldheimstrasse 24, CH-3012 Bern (CH).  
**STOLL, Thierry [CH/CH];** Sonnmatt 1, CH-2572 Sutz  
(CH). **LUGINBÜHL, Reto [CH/CH];** Simmentalstrasse  
6, CH-3700 Spiez (CH). **BOHNER, Marc [CH/CH];**  
Girixweg 45, CH-5000 Aarau (CH).
- Veröffentlicht:**  
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** KNEADABLE, PLIABLE BONE REPLACEMENT MATERIAL

(54) **Bezeichnung:** KNET- UND FORMBARE KNOCHENERSATZMASSE

(57) **Abstract:** The invention relates to kneadable, pliable bone replacement material comprising a mixture of ceramic particles containing calcium and a hydrogel or a substance that swells to form a hydrogel. The invention is characterised in that the ceramic particles are of entirely synthetic origin and that the individual ceramic particles have a porous structure that is at least partially coherent. In addition, the majority of said ceramic particles are oval in shape.

(57) **Zusammenfassung:** Die knet- und formbare Knochenersatzmasse umfasst ein Gemisch aus kalziumhaltigen Keramikpartikeln und einem Hydrogel oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz. Die Keramik-Partikel sind vollsynthetischen Ursprungs und die einzelnen Keramik-Partikel weisen eine mindestens teilweise zusammenhängende, poröse Struktur auf. Im weiteren weist die Mehrzahl der Keramik-Partikel eine unrunde Form auf.

WO 03/082365 A1

### **Knet- und formbare Knochenersatzmasse**

Die Erfindung betrifft eine knet- und formbare Knochenersatzmasse gemäss dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

Aus dem Stand der Technik ist es bereits bekannt, Blöcke oder Granulate aus synthetisch produziertem Kalziumphosphat zur Auffüllung von Knochendefekten zu verwenden. Die Nachteile dieses Materials liegen darin, dass die Blöcke entsprechend dem zu versorgenden Knochendefekt zugeschnitten werden müssen, bzw. der Zeitaufwand bei der Applikation der losen Granulate nicht optimal ist.

Im weiteren sind einspritzbare Massen bekannt, welche allerdings im wesentlichen aus sphärischen Partikel (Kügelchen) bestehen. Solche Massen mit sphärischen Kügelchen sind leichter in den Knochen einspritzbar, weil die Kügelchen leichter aneinander vorbeigleiten. Für eine knet- und formbare Knochenersatzmasse ist dies aber nachteilig. Knet- und formbare Knochenersatzmassen sind nicht dazu bestimmt eingespritzt, sondern geknetet zu werden. Diese Masse sollte daher eher zusammenhalten, was mit sphärischen Partikeln nicht gefördert wird.

Unter dem Begriff „Partikel“ soll im folgenden jeder dreidimensionale Körper, unabhängig von seinen Dimensionen verstanden werden. Insbesondere sollen darunter auch unter den Begriffen „Granulat“ oder „Körner“ bekannte Teilchen verstanden werden.

Die obenstehende Diskussion des Standes der Technik erfolgt lediglich zur Erläuterung des Umfeldes der Erfindung und bedeutet nicht, dass der zitierte Stand der Technik zum Zeitpunkt dieser Anmeldung oder ihrer Priorität auch tatsächlich publiziert oder öffentlich bekannt war.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Der Erfindung liegt das Problem zugrunde, eine knetbare Knochenersatzmasse zu schaffen, welche die obengenannten Nachteile,

insbesondere die Formgebung und den zeitlichen Applikationsaufwand überwindet.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe mit einer knet- und formbaren Knochenersatzmasse, welche die Merkmale des Anspruchs 1 aufweist.

Damit ist der Vorteil erzielbar, dass gegenüber Knochenersatzprodukten natürlichen Ursprungs - wegen der Abwesenheit von möglichen krankheitserregenden Proteinen, Keimen, Viren oder Bakterien - die Gefahr einer Krankheitsübertragung nicht besteht.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es nicht mehr notwendig ist, die losen Keramikpartikel mühsam eines nach dem anderen an den gewünschten Einsatzort zu bringen; statt dessen kann nun mittels der knetbaren Knochenersatzmasse rasch und einfach die benötigte Gesamtmenge an Keramik-Partikeln an den Einsatzort verbracht werden. Zusätzlich fördern unrunde, insbesondere kantige Partikel die Resorption der Keramik und beschleunigen das Einwachsen von Gewebe und die Knochenheilung. Gegenüber den Massen mit annähernd sphärischen Partikeln ergibt sich der Vorteil, dass die unrunderen, insbesondere kantigen Partikel den Zusammenhalt der knetbaren Masse fördern.

Als „unrund“ wird jede Form der Partikel angesehen, welche im wesentlichen von der sphärischen Form abweicht. Bei einer Ausführungsform der Erfindung weisen die Keramik-Partikel eine kantige Form auf. Als „kantig“ werden jene Partikel angesehen, welche einzelne Kanten aufweist, insbesondere solche, welche von blossem Auge sichtbar sind, d.h. eine Dimension von mindestens 0,1 mm aufweisen.

Gegenüber runden Partikeln ergibt sich eine Vergrößerung der Partikeloberfläche bei gleichbleibendem mittlerem Partikeldurchmesser und damit eine Erhöhung der adhäsiven Interaktion zwischen den Partikeln und dem Hydrogel. Dadurch wird die Formbarkeit der Knochenersatzmasse gewährleistet, ohne den mengenmässigen Anteil des Hydrogels erhöhen zu müssen, bzw., dessen Konzentration zu erhöhen.

Bei einer besonderen Ausführungsform weisen die Keramikpartikel ein Sphärizitätsverhältnis  $S = D_{\max} / D_{\min}$  zwischen dem grössten Durchmesser  $D_{\max}$  und dem kleinsten Durchmesser  $D_{\min}$  der einzelnen Partikel auf, welches grösser als 1,2

vorzugsweise grösser als 1,5 ist. Vorteilhafterweise ist der Wert von S grösser als 3, vorzugsweise grösser als 5.

Vorzugsweise weisen mindesten 60 Gew.-%, typischerweise mindesten 80 Gew.-% der Keramikpartikel eine unrunde Form auf.

Die Porengrösse der Keramik-Partikel liegt vorzugsweise im Bereich von 1 bis 500 Mikrometer. Typischerweise haben die Keramik-Partikel einen Anteil Makroporen mit einer Grösse von 100 bis 500 Mikrometer und einen Anteil Mikroporen mit einer Grösse von 1 bis 100 Mikrometer. Dies hat den Vorteil, dass die Porengrössenverteilung optimal ist und das Durchwachsen der Poren mit autogenem Gewebe gewährleistet ist. Vorzugsweise liegt die Porosität der Keramik-Partikel im Bereich von 60 bis 90 Prozent. Dies hat den Vorteil, dass ein möglichst grosser Volumenanteil der Keramik-Partikel mit autogenem Gewebe durchwachsen werden kann.

Die Schüttdichte der Keramik-Partikel liegt vorteilhafterweise im Bereich von  $0,2 \text{ g/cm}^3$  bis  $2,0 \text{ g/cm}^3$  liegt. Typischerweise liegt die Schüttdichte der Keramik-Partikel im Bereich von  $0,6 \text{ g/cm}^3$  bis  $1,0 \text{ g/cm}^3$ , vorzugsweise im Bereich von  $0,7 \text{ g/cm}^3$  bis  $0,9 \text{ g/cm}^3$ . Bei einer Ausführungsform liegt die Schüttdichte der Keramik-Partikel im Bereich von  $1,0 \text{ g/cm}^3$  bis  $2,0 \text{ g/cm}^3$ , vorzugsweise im Bereich von  $0,2 \text{ g/cm}^3$  bis  $1,8 \text{ g/cm}^3$ .

Die Vorteile der höheren Schüttdichten-Bereiche sind eine höhere mechanische Stabilität, Nachteile jedoch sind langsamere Resorption und langsames Knocheneinwachsen. Umgekehrt sind die Vorteile der tieferen Schüttdichten-Bereiche die schnellere Resorption und das bessere Knocheneinwachsen.

Die Rütteldichte der Keramik-Partikel liegt vorteilhafterweise im Bereich von  $0,5 \text{ g/cm}^3$  bis  $2,5 \text{ g/cm}^3$  liegt. Vorzugsweise liegt die Rütteldichte der Keramik-Partikel im Bereich von  $0,7 \text{ g/cm}^3$  bis  $1,1 \text{ g/cm}^3$  oder von  $1,1 \text{ g/cm}^3$  bis  $2,5 \text{ g/cm}^3$ .

Die scheinbare Dichte der Knetmasse kann durch den Gebrauch von Keramik-Partikeln unterschiedlicher Korngrösse noch erhöht werden. Der interstitielle Raum (Totvolumen) zwischen den grösseren Partikeln wird mit kleineren Partikeln aufgefüllt. Durch das Interkalieren der Keramik-Partikel werden die mechanischen Eigenschaften der



Knetmasse weiter verbessert.

Der mittlere Durchmesser der Keramikpartikel liegt zweckmässigerweise im Bereich von 100 bis 250 Mikrometer. Dies hat den Vorteil, dass die Knochenersatzmasse kompakt ist. Des weiteren ist das Risiko von Reizreaktionen des teilchenumgebenden Gewebes praktisch nicht vorhanden, wenn der Durchmesser der Partikel nicht kleiner als 100 Mikrometer ist.

Der mittlere Durchmesser der Keramikpartikel kann auch im Bereich von 150 bis 500 Mikrometer, beziehungsweise im Bereich von 0,5 bis 5,6 mm liegen. damit das Füllen von mittelgrossen und von grösseren Defekten effizienter gelöst werden kann.

Es können auch Keramikpartikel mit einem mittleren Durchmesser von 100 bis 250 Mikrometer mit Partikeln des mittleren Durchmessers von 250 bis 500 Mikrometer, beziehungsweise des mittleren Durchmessers von 0,5 bis 5,6 mm zusammengemischt werden. Dies hat den Vorteil, dass die Kompaktheit der Knochenersatzmasse gewährleistet ist. Das unter Verwendung von grobkörnigem Material entstehende interstitielle Porenvolumen (Poren-Totvolumen) kann damit auf ein Minimum reduziert werden. Des weiteren besteht die Möglichkeit, durch den Einsatz verschieden grosser Keramik-Partikel das Degradations-Zeitintervall der ausgehärteten Knochenersatzmasse zu beeinflussen.

Die Keramik-Partikel bestehen vorzugsweise aus einem Kalziumphosphat, typischerweise aus Beta-Trikalziumphosphat. Dies hat den Vorteil, dass eine Keramik verwendet wird, welche in ihrer stöchiometrischen Zusammensetzung weitgehend derjenigen des menschlichen Knochens entspricht. Auch ist die Degradationszeit von Beta-Trikalziumphosphat weder zu schnell noch zu langsam, als dass Hohlräume, bzw. Implantats-Rückstände im Verlauf der Degradation entstehen könnten.

Die aus Kalziumphosphat bestehenden Keramik-Partikel besitzen vorteilhafterweise ein molares Ca/P Verhältnis im Bereich von 1,0 bis 2,0 und vorzugsweise im Bereich von 1,45 bis 1,52 gekennzeichnet ist. Ein Bereich von 1,45 bis 1,49 wird besondere bevorzugt.

Das Kalziumphosphat kann aus folgender Gruppe ausgewählt werden:

Dikalziumphosphatdihydrat ( $\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ ), Dikalziumphosphat ( $\text{CaHPO}_4$ ), alpha-Trikalziumphosphat ( $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), beta-Trikalziumphosphat ( $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), kalziumdefizientes Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ), Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}$ ), karboniertes Apatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$ ), Fluorapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$ ), Chlorapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl},\text{OH})_2$ ), Whitlockit ( $(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$ ), Tetrakalziumphosphat ( $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ), Oxyapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ ), beta-Kalziumpyrophosphat ( $\beta\text{-Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ ), alpha-Kalziumpyrophosphat, gamma-Kalziumpyrophosphat, Octocalciumphosphat ( $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ ).

Die Keramik-Partikel können auch aus einem Gemisch verschiedener Kalziumphosphate bestehen. Der Vorteil eines solchen Gemisches liegt in der Steuerung der Resorptionszeit. Durch das unterschiedliche Resorptionsverhalten der Gemischkomponenten kann ein schnelleres Einwachsen vom Knochen in die Kavitäten von schneller resorbierbaren Komponenten ermöglicht werden.

Die Keramik-Partikel können auch aus Kalziumsulfat oder aus Kalziumkarbonat bestehen.

Bei einer besonderen Ausführungsform können die Keramik-Partikel aus folgender Gruppe ausgewählt werden: alpha-Kalziumsulfathemihydrat, beta-Kalziumsulfathemihydrat, Kalziumsulfatdihydrat.

Bei einer weiteren Ausführungsform können die Keramik-Partikel aus einem Gemisch von verschiedenen Kalziumphosphaten, Kalziumsulfaten und/oder Kalziumkarbonaten bestehen. Der Vorteil eines solchen Gemisches liegt in der Steuerung der Resorptionszeit. Durch das unterschiedliche Resorptionsverhalten der Gemischkomponenten kann ein schnelleres Einwachsen vom Knochen in die Kavitäten von schneller resorbierbaren Komponenten ermöglicht werden.

Die unrunder Partikel können durch Brechen oder Zerreiben von grösseren porösen Blöcken des gewünschten Materials hergestellt werden und durch entsprechende Siebung können die gewünschten Partikelgrößen gewonnen werden.

Bei einer besonderen Ausführungsform kann die Knochenersatzmasse zusätzlich noch metallische oder halbmimetallische Ionenanteile enthalten. Die Vorteile solcher metallischen oder halbmimetallischen Ionenanteile sind deren Einfluss auf das Resorptionsverhalten der Keramik, damit ein optimierter Ersatz der mineralischen Zusammensetzung des Knochens erreicht werden kann.

Die das Hydrogel bildende Matrix oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz kann aus folgenden Substanzgruppen ausgewählt sein:

- a) rein synthetische Substanzen;
- b) natürliche biologische Substanzen pflanzlichen Ursprungs; und/oder
- c) biotechnologisch erzeugte Substanzen.

Das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz kann auch aus einer Mischung von rein synthetischen, natürlichen biologischen oder biotechnologisch erzeugten Substanzen bestehen.

Von einem Hydrogel spricht man, wenn ein Feststoff durch eine wässrige Phase hydratisiert wird, und dabei die Viskosität der wässrigen Phase verändert und erhöht, d.h. wenn die wässrige Phase geliert oder koaguliert.

Die Hydrogel-Matrix kann aus oligomeren oder polymerischen Anteilen bestehen oder aus einer Kombination dieser beiden. Der Knochenersatzmasse können für gegebene Indikationen zusätzlich Pharmaka als Additive beigemischt werden. Die gelierende Flüssigkeit für das Hydrogel kann Wasser, insbesondere deionisiertes Wasser und/oder ein organisches, körpervertägliches Lösungsmittel sein.

Bei einer besonderen Ausführungsform enthält das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbaren Substanzen einen der folgenden Bausteine: a) Polyaminosäuren und deren Derivate, vorzugsweise Polylysine oder Gelatine; b) Polysaccharide und deren Derivate, vorzugsweise eine Glycosaminoglycan oder Alginat; c) Polylipide, Fettsäuren und deren Derivate; d) Nucleotide und deren Derivate; oder eine Kombination der Bausteine gemäss a) bis d).

Bei einer weiteren Ausführungsform enthält das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel

quellbare Substanz einen der folgenden synthetischen Bausteine enthält: a) Polymethylenoxid oder dessen Derivate; b) Polyethylen, Polyethylenoxid oder deren Derivate; c) Polypropylen, Polypropylenoxid oder deren Derivate; d) Polyacrylate oder dessen Derivate; oder eine Kombination der Bausteine gemäss a) bis d).

Bei einer besonderen Ausführungsform besteht das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz entweder in Form eines Glycosaminoglycan oder eines Proteoglycans oder einer Mischung dieser beiden Stoffe. Das Glycosaminoglycan kann eine Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparansulfat, Heparin oder Keratansulfat sein.

Die Konzentration des gebrauchsfertigen, hydratisierten Hydrogels oder der gebrauchsfertigen, hydratisierten, zu einem Hydrogel quellbaren Substanz liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 % bis 20,0 % liegt.

Das Molekulargewicht des Hydrogels oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz ist vorteilhafterweise grösser als 300'000 Dalton und vorzugsweise grösser als 500'000 Dalton. Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Molekulargewicht des Hydrogels oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz grösser als 1'000'000 Dalton, vorzugsweise grösser als 1'500'000 Dalton ist. Durch ein grösseres Molekulargewicht wird eine geringere Menge an Hydrogel benötigt, um eine bestimmte Viskosität zu erzielen. Deshalb können damit sehr visköse Gele hergestellt werden mit relativ wenig Hydrogelgehalt

Bei einer besonderen Ausführungsform ist das Hydrogel eine wässrige Lösung eines Hyaluronates. Die Hyaluronsäure besteht aus Glucuronsäure und Acetylglucosamin, die das Disaccharid Hyaluronsäure aufbauen. Die Hyaluronsäure bildet infolge ihrer fadenförmigen, unverzweigten Molekülstruktur hochvisköse wässrige Lösungen.

Die wässrige Lösung des Hydrogels enthält typischerweise weniger als 99 % Wasser, vorzugsweise weniger als 98 % Wasser. Im speziellen kann die wässrige Lösung weniger als 96,5 % Wasser, vorzugsweise weniger als 95 % Wasser enthalten. Solche Konzentrationen haben den Vorteil, dass eine exzellente Formbarkeit der Knochenersatzmasse gewährleistet ist.

Das Molekulargewicht der verwendeten Hyaluronsäure ist zweckmässigerweise grösser als  $1,5 \times 10^6$  Dalton ist. Bei einer besonderen Ausführungsform liegt das Molekulargewicht der verwendeten Hyaluronsäure im Bereich von  $0,5 \times 10^6$  und  $1,0 \times 10^6$  Dalton.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Molekulargewicht der verwendeten Hyaluronsäure kleiner als  $1 \times 10^6$  Dalton, vorzugsweise kleiner als  $0,5 \times 10^6$  Dalton.

Bei einer besonderen Ausführungsform liegt das spezifische Gewicht der kalziumhaltigen, porösen Keramik-Partikel im Bereich von 0,5 bis  $1,0 \text{ g/cm}^3$  liegt.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Gewichtsverhältnis A/B zwischen dem hydratisierten Hydrogel und den kalziumhaltigen Keramik-Partikeln grösser als 0,2. Vorzugsweise liegt das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 0,2 und 0,5 liegt.

Bei weiteren Ausführungsformen ist das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 0,5 - 0,9 oder von 0,9 - 1,3 oder von 1,3 - 2,0 oder von 2 - 5 oder grösser als 5.

Die Vorteile dieser verschiedenen Bereiche für das Gewichtsverhältnis von A/B sind die unterschiedlichen Knetbarkeiten und Resorptionszeiten. Bei hohen A-Anteilen ist die Masse knetbarer, dafür schneller resorbierbar; bei hohen B-Anteilen ist die Masse weniger knetbar, dafür weniger schnell resorbierbar.

Die Erfindung und Weiterbildungen der Erfindung werden im folgenden anhand mehrerer Ausführungsbeispiele noch näher erläutert.

### Beispiel 1

1,2 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 500 Mikrometer und mit einem Sphärizitätsgrad  $S = 3,1$  wurden mit 2,0 g einer 5 %-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 500 kD gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial. Sie kann nach Belieben mit den Fingern geknetet werden und in eine gewünschte Form gebracht werden und dann direkt in den zu füllenden Knochendefekt gestopft werden. Die Verformbarkeit erlaubt ein optimales Auffüllen von Knochendefekten.

Beispiel 2

Ein Gemisch aus 0,6 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 100 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  und 0,6 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 500 Mikron und mit einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,7$  wurden mit 2,0 g einer 5 %-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 900 kD gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 3

Ein Gemisch aus 0,3 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 100 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,4$  und 0,3 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 500 Mikron und mit einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,3$  wurden mit 1,0 g einer 10 %-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 900 kD gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 4

Ein Gemisch aus 0,3 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 100 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 1,8$  und 0,3 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Grösse von 500 Mikron und mit einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,7$  wurden mit 50 mg biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 900 kD vermischt. Danach wurden 0,9 g deioniertes Wasser zugegeben und während 10 Minuten gut gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 5

Ein Gemisch aus 1,65 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 1,65 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 3,0 g einer sterilen wässrigen 6%-igen Natriumhyaluronat-Lösung (Molekulargewicht des Natriumhyaluronats = 900 kD) unter sterilen Bedingungen mit einem Spatel vermischt. Die Masse wurde nach 30 Minuten in eine sterile tubenartige Verpackung abgefüllt. Diese sterile Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 6

Ein Gemisch aus 1,5 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 2,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 3,0 g einer sterilen wässrigen 8%-igen Chitosan-Lösung unter sterilen Bedingungen mit einem Spatel vermischt. Die Masse wurde nach 30 Minuten in eine sterile spritzenähnliche Verpackung abgefüllt. Die erhaltene, sterile Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 7

Ein Gemisch aus 1,5 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 3,0 g einer sterilen wässrigen 5%-igen rhKollagen-Lösung unter sterilen Bedingungen mit einem Spatel vermischt. Die

erhaltene, sterile Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 8

Ein Gemisch aus 1,5 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 2,5 g einer wässrigen 5%-igen Natriumalginat-Lösung vermischt. Die erhaltene Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 9

3,0 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden, mit 2,5 g einer wässrigen 6,5%-igen Polyethylenglykol-Lösung (MG = 35 kD) mit einem Spatel vermischt. Die erhaltene Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 10

3,0 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 2,0 g einer wässrigen 4%-igen Polyethylenoxid-Lösung (MG = 511 kD) mit einem Spatel vermischt. Die erhaltene Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.



Beispiel 11

3,0 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  wurden mit 2,2 g einer wässrigen 10%-igen Hydroxymethylzellulose-Lösung mit einem Spatel vermischt. Die erhaltene Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 12

Ein Gemisch aus 1,5 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 2,5 g einer 7%-igen wässrigen Ploronic 407-Lösung vermischt. Bei Ploronic 407 handelt es sich um einen Stoff der chemischen Zusammensetzung  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$  wobei  $a=101$  und  $b=56$  ist. Die erhaltene Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 13

Ein Gemisch aus 1,5 g porösen und kantigen Granulaten von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden mit 2,5 g einer wässrigen Lösung bestehend aus 0,18 g Natriumhyaluronat (MG = 1,4 Millionen Dalton) und 0,09 g Polyethylenoxid (MG = 511 kD) vermischt. Die erhaltene Knetmasse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Beispiel 14

0,2 g Natriumalginat (MG = 50-500 kD) und 1,0 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  wurden im Trockenzustand gut gemischt. Dieses Gemisch wurde in der Folge mit 2,0 g deponiertes Wasser angerührt. Daraus hat sich eine Knetmasse gebildet, welche als plastisches Knochenersatzmaterial verwendet werden konnte.

Beispiel 15

0,18 g Natriumhyaluronat (MG = 1,1 – 1,3 Millionen Dalton) und 1,0 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  wurden im Trockenzustand gut gemischt. Dieses Gemisch wurde in der Folge mit 0,5 ml platelet-rich Plasma und 1,5 ml sterilem deionisiertem Wasser angerührt. Nach guter Durchmischung hat sich eine hervorragende plastische Knetmasse gebildet, welche als plastisches Knochenersatzmaterial verwendet werden konnte.

Beispiel 16

0,18 g Natriumhyaluronat (MG = 1,1 – 1,3 Millionen Dalton) und 1,0 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 500 bis 700 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  und 1,5 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer Korngrösse von 125 bis 500 Mikrometer und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,5$  wurden im Trockenzustand gut gemischt. Dieses Gemisch wurde in der Folge mit 2 ml frischem Blut angerührt. Nach

guter Durchmischung hat sich eine hervorragende plastische Knetmasse gebildet, welche als plastisches Knochenersatzmaterial verwendet werden konnte.

#### Beispiel 17

Ein Gemisch aus 0,6 g porösen und kantigen Granulaten von Dikalziumphosphatdihydrat ( $\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ ) mit einer ungefähren Grösse von 100 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,9$  und 0,6 g poröse und kantige Granulate von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta\text{-TCP}$ ) mit einer ungefähren Korngrösse von 500 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,7$  wurden mit 2,0 g einer 5%-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 900 kD gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 18

Ein Gemisch aus 0,6 g porösen und kantigen Granulate von Dikalziumphosphat ( $\text{CaHPO}_4$ ) mit einer ungefähren Grösse von 100 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 1,5$  und 0,6 g poröse und kantige Granulate von Dikalziumphosphat ( $\text{CaHPO}_4$ ) mit einer ungefähren Grösse von 500 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,7$  wurden mit 2,0 g einer 5%-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 900 kD gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 19

Ein Gemisch aus 0,3 g porösen und kantigen Granulate von kalziumdefizientem Hydroxylapatit (CDHA;  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ) mit einer spezifischen Oberfläche von  $55 \text{ m}^2/\text{g}$  einer ungefähren Grösse von 125 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 1,8$  und 0,3 g poröse und kantige Granulate von kalziumdefizientem Hydroxylapatit

(CDHA;  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ) mit einer spezifischen Oberfläche von  $55 \text{ m}^2/\text{g}$  und einer ungefähren Grösse von 500 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,3$  wurden mit 2,7 g einer 10%-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 1,2 Millionen Dalton gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 20

Ein Gemisch aus 0,3 g porösen und kantigen Granulate von kalziumdefizientem Hydroxylapatit (CDHA;  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ) mit einer spezifischen Oberfläche von  $102 \text{ m}^2/\text{g}$  einer ungefähren Grösse von 125 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 1,8$  und 0,3 g poröse und kantige Granulate von kalziumdefizientem Hydroxylapatit (CDHA;  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ) mit einer spezifischen Oberfläche von  $102 \text{ m}^2/\text{g}$  und einer ungefähren Grösse von 500 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,3$  wurden mit 2,7 g einer 10%-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 1,2 Millionen Dalton gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

#### Beispiel 21

Ein Gemisch aus 0,3 g porösen und kantigen Granulate von Kalziumsulfathemihydrat mit einer ungefähren Grösse von 125 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 1,8$  und 0,3 g poröse und kantige Granulate von von Beta-Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) mit einer ungefähren Korngrösse von 500 Mikrometern und einem Sphärizitätsgrad  $S = 2,3$  wurden mit 2,7 g einer 7%-igen wässrigen Lösung von biotechnologisch erzeugtem Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 1,4 Millionen Dalton gemischt. Die erhaltene, knetbare Masse eignete sich hervorragend als plastisches Knochenersatzmaterial.

Patentansprüche

1. Knet- und formbare Knochenersatzmasse, welche ein Gemisch aus
  - A) kalziumhaltigen Keramikpartikeln; und
  - B) einem Hydrogel oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz umfasst,  
**dadurch gekennzeichnet, dass**
  - C) die Keramik-Partikel vollsynthetischen Ursprungs sind;
  - D) die einzelnen Keramik-Partikel eine mindestens teilweise zusammenhängende, poröse Struktur aufweisen; und
  - E) die Mehrzahl der Keramik-Partikel eine unrunde Form aufweisen.
2. Knochenersatzmasse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel eine kantige Form aufweisen.
3. Knochenersatzmasse nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramikpartikel ein Sphärizitätsverhältnis  $S = D_{\max} / D_{\min}$  zwischen dem grössten Durchmesser  $D_{\max}$  und dem kleinsten Durchmesser  $D_{\min}$  aufweist, welches grösser als 1,2, vorzugsweise grösser als 1,5 ist.
4. Knochenersatzmasse nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Sphärizitätsverhältnis  $S$  grösser als 3, vorzugsweise grösser als 5 ist.
5. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindesten 50 Gew.-%, vorzugsweise mindesten 90 Gew.-% der Keramik-Partikel eine unrunde Form aufweisen.
6. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Porengrösse der Keramik-Partikel im Bereich von 1 bis 500 Mikrometer liegt.
7. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens 50 % der Keramik-Partikel eine Porengrösse im Bereich von 100 bis 500 Mikrometer aufweisen.

8. Knochenersatzmasse nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Porengrösse im Bereich von 1 bis 100 Mikrometer liegt.
9. Knochenersatzmasse nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Porengrösse im Bereich von 340 bis 450 Mikrometer liegt.
10. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Porosität der Keramik-Partikel im Bereich von 60 bis 90 Prozent liegt.
11. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Schüttdichte der Keramik-Partikel im Bereich von 0,2 g/cm<sup>3</sup> bis 2,0 g/cm<sup>3</sup> liegt.
12. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Schüttdichte der Keramik-Partikel im Bereich von 0,6 g/cm<sup>3</sup> bis 1,0 g/cm<sup>3</sup>, vorzugsweise im Bereich von 0,7 g/cm<sup>3</sup> bis 0,9 g/cm<sup>3</sup> liegt.
13. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Schüttdichte der Keramik-Partikel im Bereich von 1,0 g/cm<sup>3</sup> bis 2,0 g/cm<sup>3</sup>, vorzugsweise im Bereich von 0,2 g/cm<sup>3</sup> bis 1,8 g/cm<sup>3</sup> liegt.
14. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Rütteldichte der Keramik-Partikel im Bereich von 0,5 g/cm<sup>3</sup> bis 2,5 g/cm<sup>3</sup> liegt.
15. Knochenersatzmasse nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Rütteldichte der Keramik-Partikel im Bereich von 0,7 g/cm<sup>3</sup> bis 1,1 g/cm<sup>3</sup> liegt.
16. Knochenersatzmasse nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Rütteldichte der Keramik-Partikel im Bereich von 1,1 g/cm<sup>3</sup> bis 2,5 g/cm<sup>3</sup> liegt.
17. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil von Keramik-Partikel mit unrunder Form mindestens 60 Gew.%, vorzugsweise mindestens 80 Gew.% beträgt.

18. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der mittlere Durchmesser der Keramik-Partikel im Bereich von 100 bis 250 Mikrometer liegt.
19. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der mittlere Durchmesser der Keramikpartikel im Bereich von 250 bis 500 Mikrometer liegt.
20. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der mittlere Durchmesser der Keramik-Partikel im Bereich von 0,5 bis 5,6 mm liegt.
21. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass Keramikpartikel mit einem mittlere Durchmesser von 100 bis 250 Mikrometer zusammen mit solchen des mittleren Durchmessers 250 bis 500 Mikrometer und/oder zusammen mit solchen des mittleren Durchmessers 0,5 bis 5,6 mm verwendet werden.
22. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Kalziumphosphat bestehen, das durch ein molares Ca/P Verhältnis im Bereich von 1,0 bis 2,0 gekennzeichnet ist.
23. Knochenersatzmasse nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Kalziumphosphat bestehen, das durch ein molares Ca/P Verhältnis im Bereich von 1,45 bis 1,52 gekennzeichnet ist.
24. Knochenersatzmasse nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Kalziumphosphat bestehen, das durch ein molares Ca/P Verhältnis im Bereich von 1,45 bis 1,49 gekennzeichnet ist.
25. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Kalziumphosphat aus folgender Gruppe ausgewählt ist: Dikalziumphosphatdihydrat ( $\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ ), Dikalziumphosphat ( $\text{CaHPO}_4$ ),

alpha-Trikalziumphosphat ( $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) , beta-Trikalziumphosphat ( $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), kalziumdefizientes Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_5(\text{HPO}_4)\text{OH}$ ), Hydroxyapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), karboniertes Apatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_3(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$ ), Fluorapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F},\text{OH})_2$ ), Chlorapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{Cl},\text{OH})_2$ ), Whitlockit ( $(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$ ), Tetrakalziumphosphat ( $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ), Oxyapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ ), beta-Kalziumpyrophosphat ( $\beta\text{-Ca}_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ ), alpha-Kalziumpyrophosphat , gamma-Kalziumpyrophosphat, Octocalciumphosphat ( $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ ).

26. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Gemisch verschiedener Kalziumphosphate bestehen.
27. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Kalziumsulfat bestehen.
28. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Kalziumkarbonat bestehen.
29. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus folgender Gruppe ausgewählt sind: alpha-Kalziumsulfathemihydrat, beta-Kalziumsulfathemihydrat, Kalziumsulfatdihydrat.
30. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Keramik-Partikel aus einem Gemisch von verschiedenen Kalziumphosphaten, Kalziumsulfaten und/oder Kalziumkarbonaten bestehen.
31. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich metallische oder halbmimetallische Ionenanteile enthält.
32. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 31 dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz aus rein synthetische Substanzen besteht.



33. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 31 dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz aus natürlichen biologischen Substanzen, vorzugsweise pflanzlichen Ursprungs besteht.
34. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz aus einer biotechnologisch erzeugten Substanz besteht.
35. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 32 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz aus einer Mischung von rein synthetischen, natürlichen biologischen oder biotechnologisch erzeugten Substanzen besteht.
36. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz einen der folgenden Bausteine enthält: a) Polyaminosäuren und deren Derivate, vorzugsweise Polylysin oder Gelatine; b) Polysaccharide und deren Derivate, vorzugsweise eine Glycosaminoglycan oder Alginat; c) Polylipide, Fettsäuren und deren Derivate; d) Nucleotide und deren Derivate; oder eine Kombination der Bausteine gemäss a) bis d).
37. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz einen der folgenden synthetischen Bausteine enthält: a) Polymethylenoxid oder dessen Derivate; b) Polyethylen, Polyethylenoxid oder deren Derivate; c) Polypropylen, Polypropylenoxid oder deren Derivate; d) Polyacrylate oder dessen Derivate; oder eine Kombination der Bausteine gemäss a) bis d).
38. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel oder die zu einem Hydrogel quellbare Substanz entweder in Form eines Glycosaminoglycan oder eines Proteoglycans oder einer Mischung dieser beiden Stoffe besteht.
39. Knochenersatzmasse nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass das

Glycosaminoglycan eine Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparansulfat, Heparin oder Keratansulfat ist.

40. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 39, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des gebrauchsfertigen, hydratisierten Hydrogels oder der gebrauchsfertigen, hydratisierten, zu einem Hydrogel quellbaren Substanz im Bereich von 0,1 % bis 20,0 % liegt.
41. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Hydrogels oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz grösser als 300'000 Dalton, vorzugsweise grösser als 500'000 Dalton ist.
42. Knochenersatzmasse nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Hydrogels oder einer zu einem Hydrogel quellbaren Substanz grösser als 1'000'000 Dalton, vorzugsweise grösser als 1'500'000 Dalton ist.
43. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 42, dadurch gekennzeichnet, dass das Hydrogel eine wässrige Lösung eines Hyaluronates ist.
44. Knochenersatzmasse nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung des Hydrogels weniger als 99 % Wasser, vorzugsweise weniger als 98 % Wasser enthält.
45. Knochenersatzmasse nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung weniger als 96,5 % Wasser, vorzugsweise weniger als 95 % Wasser enthält.
46. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 43 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht der verwendeten Hyaluronsäure grösser als  $1,5 \times 10^6$  Dalton ist.
47. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 43 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht der verwendeten Hyaluronsäure im

Bereich von  $0,5 \times 10^6$  und  $1,0 \times 10^6$  Dalton ist.

48. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 43 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht der verwendeten Hyaluronsäure kleiner als  $1 \times 10^6$  Dalton, vorzugsweise kleiner als  $0,5 \times 10^6$  Dalton ist.
49. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 48, dadurch gekennzeichnet, dass das spezifische Gewicht der kalziumhaltigen, porösen Keramik-Partikel im Bereich von 0,5 bis  $1,0 \text{ g/cm}^3$  liegt.
50. Knochenersatzmasse nach einem der Ansprüche 1 bis 49, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B zwischen dem hydratisierten Hydrogel und den kalziumhaltigen Keramik-Partikeln grösser als 0,2 ist.
51. Knochenersatzmasse nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 0,2 und 0,5 liegt.
52. Knochenersatzmasse nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 0,5 und 0,9 liegt.
53. Knochenersatzmasse nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 0,9 und 1,3 liegt.
54. Knochenersatzmasse nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 1,3 und 2,0 liegt.
55. Knochenersatzmasse nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B im Bereich von 2 und 5 liegt.
56. Knochenersatzmasse nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis A/B grösser als 5 ist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 03/00216

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/46 A61L27/46 A61L27/52 A61L27/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 258 028 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 2 November 1993 (1993-11-02) the whole document ---	1-56
X	US 4 713 076 A (DRAENERT KLAUS) 15 December 1987 (1987-12-15) column 3, line 45 - line 61 column 4, line 60 -column 5, line 2 ---	1-56
X	WO 93 20858 A (FIDIA SPA (IT)) 28 October 1993 (1993-10-28) page 6, line 23 -page 7, line 3; claims 1,7-11,13-15; examples 38-41 ---	1-56
X	EP 0 416 398 A (ASAHI OPTICAL CO LTD) 13 March 1991 (1991-03-13) the whole document --- -/--	1-56



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2003

Date of mailing of the international search report

11/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 03/00216

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 338 772 A (DINGELDEIN ELVIRA ET AL) 16 August 1994 (1994-08-16) the whole document ----	1-56
X	US 4 780 450 A (SAUK JOHN J ET AL) 25 October 1988 (1988-10-25) column 2, line 56 - line 64 column 4, line 7 - line 47; claims 4,7,8 ----	1-56
A	EP 1 127 581 A (MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOU) 29 August 2001 (2001-08-29) the whole document ----	1-56
A	EP 0 522 569 A (UNITED STATES SURGICAL CORP) 13 January 1993 (1993-01-13) the whole document -----	1-56

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

International Application No

PCT/CH 03/00216

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5258028	A	02-11-1993	US 5571182 A DE 3941023 A1 GB 2227176 A ,B JP 2243160 A JP 2694372 B2 NL 8903049 A ,B,	05-11-1996 13-06-1990 25-07-1990 27-09-1990 24-12-1997 02-07-1990
US 4713076	A	15-12-1987	DE 3414924 A1 AT 79009 T DE 3586438 D1 EP 0159036 A2 JP 1840105 C JP 5052225 B JP 61033660 A	31-10-1985 15-08-1992 10-09-1992 23-10-1985 25-04-1994 04-08-1993 17-02-1986
WO 9320858	A	28-10-1993	IT 1259090 B AT 226097 T CA 2118218 A1 DE 69332405 D1 DK 637254 T3 WO 9320858 A1 EP 1142595 A2 EP 0637254 A1 ES 2185629 T3 JP 7505643 T PT 637254 T US 2001053938 A1	11-03-1996 15-11-2002 28-10-1993 21-11-2002 17-02-2003 28-10-1993 10-10-2001 08-02-1995 01-05-2003 22-06-1995 31-03-2003 20-12-2001
EP 0416398	A	13-03-1991	EP 0416398 A1 JP 2902452 B2 JP 3162863 A	13-03-1991 07-06-1999 12-07-1991
US 5338772	A	16-08-1994	DE 4120325 A1 AT 174225 T DE 59209585 D1 EP 0519293 A2 ES 2127735 T3	24-12-1992 15-12-1998 21-01-1999 23-12-1992 01-05-1999
US 4780450	A	25-10-1988	US 4698326 A AU 2008888 A EP 0302847 A2 JP 1236058 A AT 58638 T AU 585786 B2 AU 6646086 A CA 1279572 A1 DE 3675907 D1 EP 0227627 A2 JP 62224357 A	06-10-1987 20-04-1989 08-02-1989 20-09-1989 15-12-1990 22-06-1989 25-06-1987 29-01-1991 10-01-1991 01-07-1987 02-10-1987
EP 1127581	A	29-08-2001	CA 2294686 A1 US 6030635 A EP 1127581 A1 US 2002192263 A1 US 2002197242 A1 US 6326018 B1 US 6437018 B1 US 6458375 B1	06-07-2001 29-02-2000 29-08-2001 19-12-2002 26-12-2002 04-12-2001 20-08-2002 01-10-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I on patent family members

International Application No

PCT/CH 03/00216

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0522569	A	13-01-1993	US	5356629 A		18-10-1994
			CA	2073574 A1		13-01-1993
			EP	0522569 A1		13-01-1993
<hr/>						

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61L27/44 A61L27/46 A61L27/52 A61L27/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61L A61K A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
 EPO-Internal, WPI Data

#### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 258 028 A (ERSEK ROBERT A ET AL) 2. November 1993 (1993-11-02) das ganze Dokument	1-56
X	US 4 713 076 A (DRAENERT KLAUS) 15. Dezember 1987 (1987-12-15) Spalte 3, Zeile 45 - Zeile 61 Spalte 4, Zeile 60 - Spalte 5, Zeile 2	1-56
X	WO 93 20858 A (FIDIA SPA (IT)) 28. Oktober 1993 (1993-10-28) Seite 6, Zeile 23 - Seite 7, Zeile 3; Ansprüche 1,7-11,13-15; Beispiele 38-41	1-56
X	EP 0 416 398 A (ASAHI OPTICAL CO LTD) 13. März 1991 (1991-03-13) das ganze Dokument	1-56

---  
-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juni 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 338 772 A (DINGELDEIN ELVIRA ET AL) 16. August 1994 (1994-08-16) das ganze Dokument ----	1-56
X	US 4 780 450 A (SAUK JOHN J ET AL) 25. Oktober 1988 (1988-10-25) Spalte 2, Zeile 56 - Zeile 64 Spalte 4, Zeile 7 - Zeile 47; Ansprüche 4,7,8 ----	1-56
A	EP 1 127 581 A (MUSCULOSKELETAL TRANSPLANT FOU) 29. August 2001 (2001-08-29) das ganze Dokument ----	1-56
A	EP 0 522 569 A (UNITED STATES SURGICAL CORP) 13. Januar 1993 (1993-01-13) das ganze Dokument -----	1-56

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung: [REDACTED] selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 03/00216

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5258028 A	02-11-1993	US 5571182 A DE 3941023 A1 GB 2227176 A ,B JP 2243160 A JP 2694372 B2 NL 8903049 A ,B,	05-11-1996 13-06-1990 25-07-1990 27-09-1990 24-12-1997 02-07-1990
US 4713076 A	15-12-1987	DE 3414924 A1 AT 79009 T DE 3586438 D1 EP 0159036 A2 JP 1840105 C JP 5052225 B JP 61033660 A	31-10-1985 15-08-1992 10-09-1992 23-10-1985 25-04-1994 04-08-1993 17-02-1986
WO 9320858 A	28-10-1993	IT 1259090 B AT 226097 T CA 2118218 A1 DE 69332405 D1 DK 637254 T3 WO 9320858 A1 EP 1142595 A2 EP 0637254 A1 ES 2185629 T3 JP 7505643 T PT 637254 T US 2001053938 A1	11-03-1996 15-11-2002 28-10-1993 21-11-2002 17-02-2003 28-10-1993 10-10-2001 08-02-1995 01-05-2003 22-06-1995 31-03-2003 20-12-2001
EP 0416398 A	13-03-1991	EP 0416398 A1 JP 2902452 B2 JP 3162863 A	13-03-1991 07-06-1999 12-07-1991
US 5338772 A	16-08-1994	DE 4120325 A1 AT 174225 T DE 59209585 D1 EP 0519293 A2 ES 2127735 T3	24-12-1992 15-12-1998 21-01-1999 23-12-1992 01-05-1999
US 4780450 A	25-10-1988	US 4698326 A AU 2008888 A EP 0302847 A2 JP 1236058 A AT 58638 T AU 585786 B2 AU 6646086 A CA 1279572 A1 DE 3675907 D1 EP 0227627 A2 JP 62224357 A	06-10-1987 20-04-1989 08-02-1989 20-09-1989 15-12-1990 22-06-1989 25-06-1987 29-01-1991 10-01-1991 01-07-1987 02-10-1987
EP 1127581 A	29-08-2001	CA 2294686 A1 US 6030635 A EP 1127581 A1 US 2002192263 A1 US 2002197242 A1 US 6326018 B1 US 6437018 B1 US 6458375 B1	06-07-2001 29-02-2000 29-08-2001 19-12-2002 26-12-2002 04-12-2001 20-08-2002 01-10-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

P CH 03/00216

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0522569	A	13-01-1993	US	5356629 A	18-10-1994
			CA	2073574 A1	13-01-1993
			EP	0522569 A1	13-01-1993
<hr/>					

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**